

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/092677 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/381, 31/045

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04685

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Mai 2003 (05.05.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 20 230.3 6. Mai 2002 (06.05.2002) DE

(71) Anmelder: SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim (DE).

(72) Erfinder: LAUTERBACH, Thomas; Am Rittersberg 44, 40595 Düsseldorf (DE). SCHOLLMAYER, Erwin; Humperdinckstrasse 6, 51375 Leverkusen (DE).

(74) Anwälte: HOFFMANN.EITLE usw.; Arabellastrasse 4, 81925 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TRANS-EPICUTANEOUS ADMINISTRATION FORM FOR TREATING RESTLESS LEG SYNDROME

(54) Bezeichnung: TRANSEPIKUTANE DARREICHUNGSFORM ZUR BEHANDLUNG DES RESTLESS LEG SYNDROMS

(57) Abstract: The invention relates to a trans-epicutaneous pharmaceutical composition containing Rotigotin for effective treatment of Restless Leg Syndrome (RLS), especially in the form of a transdermal therapeutic system (TDS) based on acrylate or silicone having a surface of 2.5 - 20 cm² and containing 1.125 9.0 mg/cm² Rotigotin as an active component against Restless Leg Syndrome, which, according to the International Restless Leg Syndrome Study Group (IRLSSG) Rating Scale, results in an improvement in the conditions of human Restless Leg Syndrome patients in comparison with a placebo treatment of 2 units or more, after administration over a period of time of at least 8 days.

(57) Zusammenfassung: Diese Erfindung betrifft eine Rotigotin enthaltende transepikutane pharmazeutische Zusammensetzung zur effektiven Behandlung des Restless Leg Syndroms (RLS), insbesondere in Form eines Transdermalen Therapeutischen Systems (TDS) auf Acrylat- oder Silikonbasis mit einer Oberfläche von 2,5 bis 20 cm² und enthaltend 1,125 bis 9,0 mg/cm² Rotigotin als aktiven Bestandteil gegen das Restless Leg Syndrom, das gemäß dem International Restless Leg Syndrome Study Group (IRLSSG) Rating Scale eine Verbesserung des Zustandes humaner Restless Leg Syndrom-Patienten im Vergleich mit einer Placebobehandlung von 2 Einheiten oder mehr nach der Verabreichung über einen Zeitraum von mindestens 8 Tagen bewirkt.



WO 03/092677 A1

Transepikutane Darreichungsform zur Behandlung des Restless Leg Syndroms

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Rotigotin zur Herstellung eines Arzneimittels in einer transepikutanen Applikationsform, insbesondere in Form eines Transdermalen Therapeutischen Systems (TDS) zur Behandlung des Restless Leg Syndroms.

10

Hintergrund der Erfindung

Das Restless Leg Syndrom, nachfolgend auch mit RLS bezeichnet, ist eine neurologische Erkrankung und äußert sich
15 als eine Mißempfindung in den Beinen, die mit starkem Bewegungsdrang einhergeht. RLS äußert sich durch Kribbeln, Ziehen, Reißen, Jucken, Brennen, Krämpfe oder Schmerzen und löst bei den Betroffenen den unwiderstehlichen Drang aus, sich zu bewegen. Diese Störungen treten gehäuft auf, wenn
20 sich der jeweils Betroffene ausruht.

Besonders abends beim Einschlafen und während des nächtlichen Schlafes führen diese Gefühlsstörungen und der in Folge auftretende Bewegungsdrang zu Ruhelosigkeit und
25 Schlafstörungen.

Das RLS kann in allen Altersstufen auftreten, jedoch nimmt die Häufigkeit im höheren Lebensalter zu. Die Prävalenz in der Allgemein-Bevölkerung liegt bei ca. 10 %. Aufgrund der
30 Charakteristik der Symptome ist das RLS eine der häufigsten Ursachen von Schlafstörungen. Bei 20-40jährigen ist das RLS in 5 %, bei 40-60jährigen in 20 % und bei über 60jährigen in 35 % Ursache für Schlaf-Wachstörungen.

35 Wenn die Schlaf- bzw. Lebensqualität der Patienten zunehmend durch RLS eingeschränkt ist oder die Patienten an Tagesmüdigkeit leiden, ist die Indikation zur Therapie

-2-

gegeben. Eine Therapiebedürftigkeit tritt in der Regel im Alter von 40-50 Jahren ein.

In Therapiestudien zeigten Monotherapien mit

5 Dopaminagonisten, Opiaten, Benzodiazepinen, Carbamazepin, Clonidin oder Levodopa (L-DOPA) in Kombination mit einem Dopadecarboxylasehemmer unterschiedliche Erfolge.

Die Anwendung von L-DOPA bei RLS wurde am häufigsten
10 untersucht. Bei der Langzeittherapie mit L-DOPA kommt es zu einer deutlichen Beschwerdeabnahme mit Verbesserung der Lebens- und Schlafqualität. Der Nachteil der Therapie besteht jedoch darin, daß bei einer Vielzahl von Patienten die Wirkung wegen der kurzen Halbwertszeit von L-DOPA nur kurz
15 anhält. Außerdem kommt es bei der Langzeitanwendung zu einer nachlassenden Wirkung (Toleranzentwicklung) und/oder zu einer Verschiebung der RLS-Beschwerden in die Morgenstunden (Rebound) oder einer Verschlimmerung der Beschwerden mit einem Auftreten von Störungen auch über Tag (Augmentation).

20

Augmentation, Rebound und Toleranz werden bei dem RLS-Leiden im einzelnen, wie folgt, beschrieben:

a) Augmentation

25

Bei RLS-Patienten umfasst die Augmentation

- einen früheren Eintritt der RLS-Symptome am Abend als vor der Behandlung;

30

- Auftreten der Symptome während des Tages;

- Betroffenheit anderer Körperteile, typischerweise der Arme;

35

oder

-3-

- eine raschere Progression der Symptome als bei unbehandeltem Verlauf.

5 Besonders eine Form der Augmentation bei RLS-Patienten ist unerwünscht. Sie wird beschrieben mit einer Steigerung der Schwere der RLS-Beschwerden tagsüber, gefolgt von einer Abnahme der Symptome nachts, wenn die Einnahme des Medikaments jeweils abends erfolgt.

10 b) Rebound

 Dieses Phänomen ist der Augmentation ähnlich und äußert sich insbesondere im Auftreten der RLS-Symptome in den Morgenstunden, kurz nach dem Aufwachen bei abklingendem
15 Wirkspiegel.

 c) Toleranz

 Sie kann bei RLS-Patienten als Gewöhnung an eine
20 wirkstoffbasierte Therapie beschrieben werden.

 Sie äußert sich dadurch, dass entweder immer höhere Wirkstoffdosierungen an den Patienten verabreicht werden müssen, um dieselben Symptome des RLS-Leidens zu
25 lindern, oder dass die gleiche Wirkstoffmenge weniger Linderung der Beschwerden bewirkt, als dies zu Beginn der Therapie der Fall war.

 Weitere einzelne Dopaminagonisten wurden in Kurzzeittherapie-
30 Studien auf ihre therapeutische Verwendbarkeit geprüft. Zu den untersuchten Dopaminagonisten zählen: Bromocriptin, Cabergolin, Alpha-Dihydroergocryptin, Lisurid, Pergolid, Pramipexol und Ropinirol. Es zeigte sich, daß alle diese Dopaminagonisten wirksam sind, jedoch den Nachteil aufweisen,
35 Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Hypotonie, Obstipation, Schlaflosigkeit, die in der Regel initial und dosisabhängig auftreten, auszulösen.

Benzodiazepine und Opiate werden ebenfalls bei RLS eingesetzt. Wegen der Gefahr der Abhängigkeit und der Toleranzentwicklung stehen diese Substanzen jedoch nur
5 eingeschränkt für eine Therapie zur Verfügung.

Auch die Wirkung von transdermal verabreichtem Clonidin, 2-(2,6-Dichloranilino)-4,5-dihydroimidazol, das ursprünglich als Antihypertonikum und Miotikum entwickelt wurde, wurde bei
10 der Behandlung von RLS untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß zwar die Einschlaf latenz verkürzt, die Schlafqualität, Häufigkeit des Aufwachens oder die periodischen Beinbewegungen im Schlaf (Periodic Leg Movements during Sleep, "PLMS") dagegen nicht beeinflußt wurden. Da als
15 Monotherapie wirksamere Substanzen zur Verfügung stehen, wird derzeit Clonidin als alternative Therapieform nur bedingt empfohlen.

Die meisten bisherigen Monotherapien, beispielsweise die
20 Therapie mit L-Dopa, weisen den Nachteil auf, daß die Menge des entsprechenden Wirkstoffs in Abhängigkeit der Therapiedauer gesteigert werden muß, um den therapeutischen Erfolg zu sichern. Eine Therapie ist somit notwendigerweise mit zunehmender Wirkstofftoleranz verbunden.

25
Daher sollen Kombinationstherapien die mit den Monotherapien verbundenen Nachteile überwinden.

So beschreibt WO 01/13903 eine unter anderem in einem TDS
30 enthaltene Wirkstoffkombination zur Behandlung des Restless Leg Syndroms, bestehend aus einem α 2-Agonist und einem weiteren in Monotherapie die Symptome von RLS reduzierenden Neuropsychopharmakon.

35 Unter anderem wird als Neuropsychopharmakon aus der Gruppe der Dopaminagonisten S(-)-2-(N-propyl-N-2-thienylethylamino)-5-hydroxy-tetralin (z.B. als N-0923) als ein Bestandteil der

-5-

Wirkstoffkombination erwähnt. Ausführungsbeispiele hierzu fehlen jedoch.

5 WO 01/13902 definiert eine Wirkstoffkombination unter anderem zur transdermalen Applikation, bestehend aus dem $\alpha 2$ -Agonist Clonidin und dem Dopaminagonisten Pramipexol zur Behandlung des Restless Leg Syndroms.

10 In beiden Dokumenten erläutern die Ausführungsbeispiele die Behandlung zweier Patienten mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Pramipexol und Clonidin.

Pramipexol ist grundsätzlich zur Behandlung der sensomotorischen RLS-Symptome anerkannt.

15 Als beachtliche, weitere, unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) dieser Substanz werden Müdigkeit, gestörte Verdauung (Dyspepsie), Kopfschmerz und Sekretionsstau berichtet.

20 Da das in der Wirkstoffkombination vorhandene Clonidin - wie in den WO-Schriften vorgeschlagen - jedoch keinen Einfluss auf die Schlafqualität, die Häufigkeit des Aufwachens oder die periodischen Beinbewegungen im Schlaf hat, leistet somit
25 der Wirkstoff Clonidin keinen wesentlichen Beitrag zur Linderung der Krankheit RLS.

Wie bereits erwähnt, ist daher der $\alpha 2$ -Agonist Clonidin bei der Behandlung der RLS-Krankheit nur die 2. Wahl.

30 Dies bestätigt die U.S. amerikanische Restless Leg Syndrome Foundation in ihrem "RLS Medical Bulletin".

Im Kapitel "Treatment" (Behandlung) wird nach "Primary
35 Pharmacological Treatments" auf "Secondary Pharmacological Treatments" eingegangen. "Secondary Pharmacological Treatments" sind dort als nicht gut etablierte Behandlungen

-6-

oder solche mit begrenzter Effektivität bei der Behandlung von RLS qualifiziert.

5 Neben anderen Wirkstoffen wird auch Clonidin bei der RLS-Krankheit als nicht hinreichend effektiv wirkend erwähnt.

Es wird die Schlußfolgerung gezogen, dass die Verwendung von Clonidin bei der Behandlung von RLS nicht mit Überzeugung empfohlen werden kann. Die Patienten müssten verstehen, dass
10 der Beweis für einen Nutzen dieser Substanz minimal ist.

Schließlich wurde die in den beiden vorgenannten WO-Schriften beschriebene Behandlung mit der Kombinationstherapie nur an insgesamt 2 Probanden (jeweils ein (1) männlicher und ein (1)
15 weiblicher) durchgeführt, so dass keine Aussage über die Therapie und deren Verlauf möglich ist.

Auch sind die vorgeschlagenen Pflasterformulierungen entweder umständlich zu handhaben, technisch schwierig zu
20 verwirklichen oder wirtschaftlich kostenintensiv.

Werden, wie in den vorgenannten WO-Schriften ausgeführt, die beiden Wirkstoffe in je einem separaten Pflaster gegeben, ist die Handhabung für den Patienten umständlich und eine
25 hinreichende Compliance nicht gegeben. Es besteht u.a. die Gefahr, dass die Pflaster verwechselt werden und daher vom Patienten zwei (2) wirkstoffgleiche Pflaster appliziert werden.

30 Werden die beiden Wirkstoffe in einem gemeinsamen Pflaster als Gemisch gelagert, ist nicht sichergestellt, dass die therapeutisch erforderliche Dosis jeder Einzelkomponente zur Wirkung kommen kann. Somit ist die erforderliche Wirksamkeit nicht hinreichend gewährleistet.

35

-7-

Werden die beiden Wirkstoffe innerhalb des Pflasters getrennt gelagert, so ist die Herstellung eines solchen Pflasters konstruktiv aufwendig und kostenintensiv.

- 5 Schließlich sollte die Therapie einer Krankheit möglichst mit Einzelsubstanzen erfolgen, um Wechselwirkungen mit anderen verabreichten Substanzen so gering wie möglich zu gestalten. Diese therapeutische Forderung ist bei der RLS-Krankheit von Bedeutung, da die Krankheit - wie eingangs erwähnt - in
10 fortgeschrittenem Alter auftritt, in dem Multimorbidität häufig auftritt.

Bei der RLS-Medikation sind eine Reihe von Hindernissen zu überwinden.

15

- Beispielsweise ist bei der Verabreichung von Levodopa lediglich eine begrenzte und unregelmäßige Absorption im Darm, insbesondere Zwölffingerdarm möglich, so dass keine reproduzierbaren Plasmaspiegel erreicht werden. Dies gilt
20 insbesondere bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme.

Die meisten bei der Krankheit RLS einsetzbaren Wirkstoffe unterliegen bei oraler Verabreichung einem First-Pass-Metabolismus der Leber.

25

- Diese Faktoren können bei oraler Verabreichung einen verzögerten und nicht reproduzierbaren Wirkungseintritt und eine nicht vorhersehbare Wirkdauer zur Folge haben. Insbesondere sind die verursachten fluktuierenden Levodopa-
30 Plasma Konzentrationen unerwünscht. Die Spitzenwerte der Plasmakonzentrationen korrelieren oft mit dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, bei zu niedrigem Plasmaspiegel läßt hingegen die Wirkung nach. L-Dopa muß deshalb mehrmals täglich gegeben werden, was zu Compliance Problemen führen
35 kann.

-8-

Die vorgenannten Nachteile der oralen Verabreichung führten dazu, andere, wirkungsvollere Verabreichungswege für Levodopa oder andere Wirkstoffe gegen die RLS-Krankheit zu suchen. Die folgenden nicht-oralen Verabreichungswege wurden in Betracht
5 gezogen: intravenös, transdermal, subcutan, intramuskulär, intracerebroventrikulär, intranasal, pulmonal, sublingual oder intrarectal.

Jedoch führte bisher keiner dieser Wege zu therapeutisch
10 befriedigenden Verabreichungssystemen oder Therapieerfolgen.

Insbesondere zeigen die vorgeschlagenen nicht-oralen Verabreichungswege die Beschränkungen, dass sie zum Teil invasiv sind und Komplikationen auftreten können. Dies war
15 z.B. bei Langzeit-Intraduodenal-Verabreichung einer Levodopa-Lösung der Fall. Insbesondere ist der Austausch der Katheterspritzen häufig mit Wunden und Schmerz verbunden.

Auch die kontinuierliche intravenöse oder subkutane Infusion
20 ist therapeutisch nicht zufriedenstellend. Zwar können z.B. mit subkutan verabreichten Infusionen von Apomorphin stabile Plasmakonzentrationen erreicht werden, jedoch treten nicht akzeptable lokale Irritationen auf, wenn Apomorphin mehrmals täglich über einen längeren Zeitraum verabreicht werden muss.

25 Daher bestand und besteht weiterhin Bedarf, einen Wirkstoff für die Therapie der Krankheit RLS zur Verfügung zu stellen,

- der ausgezeichnet verträglich ist,
- 30 ▪ monotherapiert werden kann,
- in einer pharmazeutisch-technischen Formulierung vorliegt, die die therapeutischen Anforderungen erfüllt,

und

35

-9-

mit dem die wirkstoffhaltige Formulierung sowohl technisch als auch unter Kostenaspekten günstig gefertigt werden kann.

- 5 Überraschenderweise und unerwartet wurde gefunden, dass eine Rotigotin enthaltende transepikutane Darreichungsform, insbesondere in Form eines TDS zur Behandlung des RLS therapeutisch wertvoll ist. Insbesondere für die Behandlung von RLS-Patienten, die auf eine kontinuierliche
10 Dauerbehandlung der RLS-Symptome angewiesen und für RLS-Augmentation anfällig sind, ist diese Darreichungsform therapeutisch effektiv.

Beschreibung der Erfindung

- 15 Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Verwendung von Rotigotin zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung in Form einer transepikutanen pharmazeutischen Zubereitung, insbesondere in Form eines
20 Transdermalen Therapeutischen Systems (TDS), das die aus dem Stand der Technik bekannten Nachteile bisheriger Monotherapien mit oral verabreichten Wirkstoffen vermeidet.

- Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die Gabe von
25 Rotigotin als Monotherapeutikum in einer transepikutanen Zusammensetzung, insbesondere in Form der pharmazeutischen Zusammensetzung eines TDS die Suppression und Reduktion der RLS-Symptome bewirkt, wobei der Wirkstoff Rotigotin im Vergleich zu bisher bekannten Monotherapien auch dauerhaft
30 sehr niedrig dosiert werden kann und gut vertragen wird.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich besonders für die Behandlung mittlerer bis schwerer Erkrankungen von RLS.

-10-

Rotigotin ist der INN (International Nonproprietary Name) der chemischen Substanz (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol.

- 5 Die Verbindung (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol wird in an sich bekannter Weise erhalten. Die Herstellung der vorgenannten Verbindung wird, wie in der EP 0 168 505 B1 beschrieben, hergestellt. Hierauf wird für die vorliegende Erfindung vollumfänglich
10 Bezug genommen.

Es ist bereits bekannt, daß (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol als Mittel zur Behandlung des Parkinson-Syndroms verwendet werden kann.

15

Jedoch ist in diesem Zusammenhang der Hinweis erheblich, dass die Krankheit RLS keine Form der Parkinson'schen Krankheit, sondern vielmehr ein von dieser verschiedenes Leiden ist.

- 20 Es wurde nun gefunden, daß die Verabreichung von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol in einer transepikutanen Darreichungsform die Erkrankung Restless Leg Syndrom vorteilhaft beeinflusst.

- 25 Überraschenderweise zeigt die erfindungsgemäß zu verwendende Verbindung bereits in sehr niedrigen Dosen eine spezifische Wirkung, die ihre Verwendung bei der Behandlung des Restless Leg Syndroms ermöglicht. Sowohl in der Wirkungsstärke als auch in ihrer Spezifität ist die Verbindung den bekannten in
30 der Indikation des Restless Leg Syndroms wirksamen Stoffen überlegen.

- In der Reihe der aus dem Stand der Technik bekannten Monotherapeutika gegen RLS ist bisher eine derartig
35 effiziente und spezifische Wirkung nicht bekannt geworden, so daß die Verwendung der Verbindung in der erfindungsgemäßen

-11-

Darreichungsform als Therapeutikum des Restless Leg Syndroms eine Bereicherung der Pharmazie und für den Arzt darstellt.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform stellt in therapeutisch vorteilhafter Weise konstante Plasmaspiegel zur Verfügung, die die bei oralen Verabreichungsformen auftretenden pulsatilen Plasmaspiegel vermeidet. Insbesondere ist eine Food-Interaction nicht gegeben, wie sie von der L-Dopa Therapie mit der Folge, daß die Plasmaspiegel und therapeutischen Wirkungen nicht reproduzierbar sind, bekannt ist.

Ein Vorteil der Erfindung liegt darin, daß bei Verwendung des Wirkstoffs Rotigotine in einer transdermalen Applikationsform zur Behandlung des Restless Leg Syndroms bereits niedrige Dosen ausreichen, um das Befinden des Patienten zu verbessern, ohne daß dabei intolerable unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) auftreten; insbesondere ist erheblich, daß eine Augmentation supprimiert wird. Dies ist besonders wünschenswert, da bei ungefähr der Hälfte der RLS-Patienten mit Augmentation ein Medikamentswechsel erforderlich ist. Darüber hinaus wird die Ansprechbarkeit und die Responderrate bei den RLS-Patienten verbessert. Besonders vorteilhaft im Sinne der Erfindung wird der Wirkstoff in der Menge von 1,0 bis 10 mg, bevorzugt in der Menge aus 0,5 bis 5 mg pro Tag appliziert.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Darreichungsform ist in der bequemen Zurverfügungstellung des Wirkstoffes Rotigotin über mindestens 24 h mit konstanten Plasmaspiegeln begründet.

Der Wirkstoff wird in Form einer transepikutanen Applikation entweder als Salbe, Gel oder Creme auf die Haut des Patienten aufgetragen, bevorzugt wird er jedoch als TDS in Form eines Pflasters verabreicht.

-12-

Erfindungsgemäß enthält das Transdermale Therapeutische System eine gegenüber den Inhaltsstoffen der Matrix inerte Rückschicht, eine (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol enthaltende, selbstklebende Matrixschicht und eine vor Gebrauch zu entfernende Schutzfolie, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die Matrixschicht

- a) als Basis einen nicht-wäßrigen Polymerkleber auf Acrylat- bzw. Silikonbasis enthält,
- b) eine Löslichkeit für die freie Base (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol von ≥ 5 % (g/g) besitzt, und
- c) die freie Base (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol in einer wirksamen Menge enthält.

Nach einer Weiterbildung enthält die Matrix des TDS $< 0,5$ % (g/g) anorganische Silikatpartikel.

Nach einer besonders vorteilhaften Weiterbildung enthält das Transdermale Therapeutische System $< 0,05$ % (g/g) anorganische Silikatpartikel in der Matrix.

Nach einer Ausführungsform der Erfindung enthält das Transdermale System einen Polymerkleber auf Acrylatbasis, der wenigstens zwei der folgenden Monomere enthält:

Acrylsäure, Acrylamid, Hexylacrylat, 2-Ethylhexyl-acrylat, Hydroxyethylacrylat, Octylacrylat, Butylacrylat, Methylacrylat, Glycidylacrylat, Methacrylatsäure, Methacrylamid, Hexylmethacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Octylmethacrylat, Methylmethacrylat, Glycidylmethacrylat, Vinylacetat oder Vinylpyrrolidon.

-13-

Nach einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung enthält das Transdermale System einen Polymerkleber auf Silikonbasis mit Zusatzstoffen zur Verbesserung der Löslichkeit von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol in Form von hydrophilen Polymeren oder Glycerin oder Glycerinderivaten.

Nach einer anderen erfindungsgemäßen Ausführungsform ist in dem Transdermalen System (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol in dem Polymerkleber auf Acrylatbasis in einer Konzentration von 10 bis 35 % [g/g] oder in dem Polymerkleber auf Silikonbasis in einer Konzentration von 5 bis 40 % [g/g] enthalten.

Nach einer weiteren Weiterbildung der Erfindung enthält das Transdermale System Substanzen, die die Permeation von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol in die menschliche Haut verbessern.

Erfindungsgemäß ist für das Transdermale System die permeationsfördernde Substanz aus der Gruppe der Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, Fettsäureamide, Glycerin oder seinen Derivaten, N-Methylpyrrolidon, Terpenen oder Terpenderivaten ausgewählt.

Nach einer erfindungsgemäßen Ausführungsform ist in dem Transdermalen Therapeutischen System die permeationsfördernde Substanz Ölsäure oder Oleylalkohol.

Erfindungsgemäß vorteilhaft ist in dem Transdermalen System das hydrophile Polymer Polyvinylpyrrolidon, ein Copolymer von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol oder ein Copolymer von Ethylen und Vinylacetat.

In einer weiteren Ausführungsform ist in dem Transdermalen System das hydrophile Polymer in Form löslichen

-14-

Polyvinylpyrrolidons und in einer Konzentration von 1,5-5 % (g/g) in der wirkstoffhaltigen Matrixschicht enthalten.

5 Weiterhin kann erfindungsgemäß das Transdermale System in der Matrix inerte Füllstoffe zur Verbesserung der Kohäsion enthalten.

10 Das Transdermale Therapeutische System kann, wie in den Ausführungsbeispielen der EP 1 033 978 B1 ausführlich beschrieben, hergestellt werden.

15 Ein pharmazeutisches Produkt gemäß der vorliegenden Erfindung umfaßt eine Verstärkungsschicht, die hinsichtlich der Bestandteile der Matrix inert ist, eine selbstklebende Matrixschicht, die eine wirksame Rotigotin- oder Rotigotinhydrochlorid-Menge umfaßt, und einen Schutzfilm, der vor der Verwendung zu entfernen ist.

Ausführungsbeispiel 1

20

Polyacrylatssystem mit (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]-amino]-1-naphtol

25 Zu 264 g einer Lösung eines Polyacrylatklebers mit einem Feststoffgehalt von 50 % werden 66 g einer 50 %igen Lösung von Eudragit E100 in Ethylacetat gegeben und nach Zugabe von 36 g Oleylalkohol die Masse durch Rühren homogenisiert.

30 Danach werden 89,65 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol in 200 ml Methylethylketon gelöst und obiger Masse unter Rühren zugegeben. Nachdem die Masse homogenisiert ist, wird sie mit einer geeigneten Rakel auf eine silikonisierte Polyesterfolie beschichtet. Die Dicke des feuchten Films ist so bemessen, daß nach dem Entfernen
35 der Lösemittel durch 30-minütiges Trocknen bei 50°C ein Beschichtungsgewicht von 60 g/m² resultiert.

-15-

Der getrocknete Matrixfilm wird nun mit einer 13 µm dicken Polyesterfolie kaschiert. Aus dem resultierenden Pflasterlaminat werden nun die fertigen Pflaster in der gewünschten Größe ausgestanzt und in Packstoffbeutel
5 verpackt.

Die Konzentration von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol in der Pflastermatrix ist 30,8 %. Geeignete Polyacrylatkleber sind z.B. Durotak 387-
10 2051, Durotak 387-2287, Durotak 387-2353, Durotak 387-2516, alle von National Starch & Chemical.

Ausführungsbeispiel 2

15 Silikonsystem mit (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)-ethyl]-amino]-1-naphtol

Zu 24 g einer 25 prozentigen Lösung von Kollidon 90F werden 18 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-
20 thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol gelöst in 40 g Ethanol zugegeben und die Masse homogenisiert. Zu dieser Masse werden anschließend 251 g einer Lösung eines aminresistenten Silikonklebers mit einem Feststoffgehalt von 70 % gegeben und die Masse durch weiteres Rühren homogenisiert.

25 Anschließend wird die Masse mit einer geeigneten Rakel auf eine adhäsiv ausgerüstete Polyesterfolie (Scotchpak 1022) in der Dicke beschichtet, daß nach dem Entfernen der Lösemittel durch 30-minütiges Trocknen bei 50 °C ein
30 Beschichtungsgewicht von 50 g/m² resultiert.

Der getrocknete Matrixfilm wird nun mit einer 13 µm dicken Polyesterfolie kaschiert. Aus dem resultierenden Pflasterlaminat werden die fertigen Pflaster in der
35 gewünschten Größe ausgestanzt und in Packstoffbeutel verpackt.

-16-

Die Konzentration von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol Base in der Pflastermatrix ist 9 %.

- 5 Geeignete aminresistente Silikonkleber sind z.B. BIO-PSA Q7-4301 und BIO-PSA Q7-4201, beide von Dow Corning.

Ausführungsbeispiel 3

- 10 25 g (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthol-hydrochlorid werden zusammen mit 14,7 g Natriummetasilikat oder 16,8 g Natriumtrisilikat in 40 ml Ethanol über 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Optional wird die Wirkstofflösung nun filtriert und 9,2 g
15 Oleylalkohol, 63,2 g einer 52 %igen Lösung eines Polyacrylatklebers (Durotak 387-2287, Fa. National Starch & Chemical) und 22,8 g einer 40 % (g/g) Lösung von Eudragit E100 (Röhm-Pharma) zugegeben und die Masse anschließend durch mechanisches Rühren homogenisiert.

- 20 Anschließend wird die Masse zur Herstellung der Pflastermatrix auf eine geeignete adhäsiv ausgerüstete Folie beschichtet und die Lösemittel durch 20minütiges Trocknen bei 50°C entfernt. Das Beschichtungsgewicht des getrockneten
25 Matrixfilms liegt bei 80 g/m².

Der getrocknete Matrixfilm wird mit einer 23 µm dicken Polyesterfolie kaschiert. Aus dem Gesamtlaminat werden die einzelnen Pflaster gestanzt.

- 30 Schließlich ist erfindungsgemäß ganz besonders vorteilhaft, ein transdermales therapeutisches System auf Silikonbasis zu verwenden, das mindestens eine gegenüber Amin beständige Silikonverbindung als Hauptkomponente enthalten muß.

- 35 Gewöhnlich ist die Silikonverbindung ein auf Druck reagierendes Haftmittel oder eine Mischung davon und formt

-17-

eine Matrix, in die andere Komponenten des TDS eingebettet werden. Das Haftmittel/die Haftmittel sollten darüber hinaus bevorzugt pharmazeutisch annehmbar sein, so dass sie biokompatibel, nicht sensitisierend und nicht reizend gegenüber der Haut sind. Besonders vorteilhafte Silikonhaftmittel zur erfindungsgemäßen Verwendung sollten außerdem die folgenden Erfordernisse erfüllen.

- 10 - bleibende Haft- und kohäsive Eigenschaften bei Vorhandensein von Feuchtigkeit oder Schweiß bei normalen Temperaturschwankungen,
- 15 - gute Kompatibilität mit Rotigotin sowie mit den anderen in der Formulierung verwendeten Trägern, insbesondere sollte das Haftmittel nicht mit der Amingruppe von Rotigotin reagieren.

Es wurde gezeigt, dass auf Druck reagierende Haftmittel vom Typ, der ein lösliches polykondensiertes Polydimethylsiloxan (PDMS)/Harznetzwerk bildet, wobei die Hydroxy-Endgruppen mit zum Beispiel Trimethylsilyl (TMS) Gruppen abgedeckt sind, erfindungsgemäß besonders nützlich sind. Bevorzugte Haftmittel dieser Art sind auf Druck reagierende BIO-PSA Silikonhaftmittel, die von Dow Corning hergestellt werden, insbesondere die Qualitäten Q7-4201 und Q7-4301. Andere Silikonhaftmittel können jedoch gleichermaßen verwendet werden.

Des weiteren und bevorzugt wird erfindungsgemäß für die gleiche Verwendung außerdem ein Transdermales Therapeutisches System auf Silikonbasis bereitgestellt, das zwei oder mehrere Silikonharze als klebende Hauptkomponenten umfasst. Es kann von Vorteil sein, wenn eine solche Mischung aus Silikonhaftmitteln mindestens ein stark klebendes Haftmittel und mindestens ein Haftmittel mit mittlerem Klebevermögen umfasst, um ein optimales Gleichgewicht zwischen guter Haftung und wenig kaltem Fluss zu gewährleisten. Übermäßiger

-18-

kalter Fluss kann zu einem zu weichen Pflaster führen, das leicht an der Packung oder an der Kleidung des Patienten haftet. Darüber hinaus scheint eine solche Mischung von Haftmitteln besonders nützlich zu sein, um ein wirksames
5 Transdermales Therapeutisches System zu erhalten. Eine Mischung aus den zuvor genannten gegenüber Amin beständigen, auf Druck reagierenden Silikonhaftmitteln Q7-4201 (mittleres Haftvermögen) und Q7-4301 (stark haftend) in ungefähr gleichen Mengen erwies sich erfindungsgemäß als besonders
10 nützlich.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfasst das transdermale therapeutische System auf Silikonbasis einen Lösungsvermittler. Verschiedene Tensid-ähnliche oder
15 amphiphile Substanzen können als Lösungsvermittler verwendet werden. Sie sollten pharmazeutisch annehmbar und für die Verwendung bei Medikamenten zugelassen sein. Es ist von Vorteil, wenn der Lösungsvermittler auch dahingehend wirkt, dass die Kohäsion des Transdermalen Therapeutischen Systems verbessert wird. Ein besonders bevorzugtes Beispiel eines
20 solchen Lösungsvermittlers ist lösliches Polyvinylpyrrolidon. Polyvinylpyrrolidon ist im Handel erhältlich, zum Beispiel unter dem Markennamen Kollidon® (Bayer AG). Andere Beispiele umfassen Copolymere aus Polyvinylpyrrolidon und Vinylacetat,
25 Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glycerin und Fettsäureester aus Glycerin oder Copolymere aus Ethylen und Vinylacetat.

Das Transdermale Therapeutische System auf Silikonbasis
30 enthält zur erfindungsgemäßen Verwendung weniger als 1 Gew.-% anorganischer Silikate, am meisten bevorzugt ist es vollständig frei von anorganischen Silikaten.

Der Wassergehalt des transdermalen therapeutischen Systems
35 zur erfindungsgemäßen Verwendung ist bevorzugt so niedrig, dass keine Wasserverdampfung während der TDS Herstellung notwendig ist. Typischerweise liegt der Wassergehalt eines

-19-

frisch hergestellten Pflasters unter 2 Gew.-% und ist bevorzugt 1 Gew.-% oder weniger.

In einer besonders bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform weist das Transdermale Therapeutische System eine Oberfläche von 10 bis 30 cm², bevorzugt 5 bis 20 cm² auf. Es erübrigt sich zu sagen, dass ein TDS mit einer Oberfläche von zum Beispiel 20 cm² pharmakologisch äquivalent zu zwei 10 cm² Pflastern oder vier 5 cm² Pflastern, die den gleichen Medikamentengehalt pro cm² aufweisen, ist und mit denen ausgetauscht werden kann. Folglich sind die in dieser Anmeldung aufgeführten Oberflächen so zu verstehen, dass sie sich auf die gesamte Oberfläche aller TDS beziehen, die gleichzeitig bei einem Patienten angewendet werden.

Das Zur-Verfügung-Stellen und Auftragen einer oder mehrerer erfindungsgemäßer Transdermalen Therapeutischer Systeme hat den pharmakologischen Vorteil gegenüber einer oralen Therapie, dass der zuständige Arzt die optimale Dosis für den Patienten verhältnismäßig schnell, individuell und genau titrieren kann, z.B. indem einfach die Zahl oder Größe der Pflaster, die dem Patienten gegeben werden, erhöht werden.

Wenn ein Sieben-Tage-Pflaster gewünscht wird, sind höhere Medikamentengehalte im allgemeinen notwendig. Es wurde festgestellt, dass ein Rotigotingehalt im Bereich von ungefähr 0,4 bis 0,5 Gew.-% besonders vorteilhaft ist, da er optimal das in dem TTS enthaltene Medikament nutzt, d.h. nach der Verabreichung ist die restliche Medikamentenmenge in dem TTS nur sehr niedrig. Die Dosis, die unter Verwendung eines solchen TTS verabreicht wird, beträgt gewöhnlich 50 % der Medikamentenmenge, die ursprünglich in dem TTS enthalten ist, oder mehr und kann so hoch wie 80 bis 90 % sein.

Die Tatsache, daß das erfindungsgemäß beschriebene Transdermale Therapeutische System auf Silikonbasis eine signifikante therapeutische Wirkung gegenüber Symptomen des

-20-

Restless Leg Syndroms sogar bei Oberflächen von 10 bis 20 cm² und insbesondere bei solchen von weniger als 10 cm² und niedrigen Medikamentengehalten von ungefähr 0,4 bis 0,5 mg/cm², insbesondere 0,45 g/cm² bewirkt, muß als weiterer
5 Nutzen der Erfindung angesehen werden.

Das Transdermale Therapeutische System, das erfindungsgemäss verwendet wird, ist vorzugsweise ein Pflaster mit einer kontinuierlich haftenden Matrix, die mindestens in ihrem
10 zentralen Teil das Medikament enthält. Jedoch sind auch transdermale Äquivalente solcher Pflaster erfindungsgemäss umfasst, d.h. eine Ausführungsform, bei der sich das Medikament in einer inerten, aber nicht haftenden Silikonmatrix im zentralen Teil des TTS befindet und ein
15 haftender Teil entlang der Pflasterenden verläuft.

Außerdem betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung der RLS-Krankheit, indem auf einen Patienten ein Transdermales Therapeutisches System mit einer Oberfläche von
20 5 bis 20 cm² appliziert wird.

Die Erfindung und die beste Ausführungsform werden nachfolgend detaillierter beschrieben.

25 Ausführungsbeispiel 4

Ein Transdermales Therapeutisches System unter Verwendung einer Kombination von auf Druck empfindlichen Silikonhaftmitteln wurde wie folgt hergestellt.

30 (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphthalenol-Hydrochlorid (Rotigotinhydrochlorid, 150 g) wurde zu einer Lösung aus 17,05 g NaOH in 218 g Ethanol (96 %) gegeben. Die resultierende Mischung wurde ungefähr
35 10 Minuten gerührt. Anschließend wurden 23,7 g Natriumphosphatpufferlösung (8,35 g Na₂HPO₄x2H₂O und 16,07 g NaH₂PO₄x2H₂O in 90,3 g Wasser) zugegeben. Nicht löslich oder

-21-

ausgefällte Stoffe wurden aus der Mischung durch Filtration getrennt. Das Filtrat wurde mit 60,4 g Ethanol (96 %) gewaschen, um eine Teilchen-freie Ethanollösung von Rotigotin in der Form der freien Base zu erhalten.

5

Die Lösung aus Rotigotin in Form der freien Base (346,4 g) in Ethanol (35 % G/G) wurde mit 36,2 g Ethanol (96 %) gemischt. Die resultierende Lösung wurde mit 109 g einer Ethanollösung, die 25 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (KOLLIDON® 90F) enthielt, 10 0,077 Gew.-% flüssiger Natriumbisulfitlösung (10 Gew.-%), 0,25 Gew.-% Ascorbylpalmitat und 0,63 Gew.-% DL-alpha-Tocopherol bis zur Homogenität gemischt. Zu der Mischung wurden 817,2 g eines gegenüber Amin beständigen, stark haftenden Silikonhaftmittels (BIO-PSA® Q7-4301, hergestellt von Dow Corning) (74 Gew.-% Lösung in Heptan), 15 851,8 g eines gegenüber Amin beständigen Silikonhaftmittels von mittlerem Haftvermögen (BIO-PSA® Q7-4201, hergestellt von Dow Corning) (71 Gew.-% Lösung in Heptan) und 205,8 g Petrolether (Heptan) zugegeben und alle Komponenten bis zum 20 Erhalt einer homogenen Dispersion gerührt.

Die Dispersion wurde auf einen geeigneten Abgabeüberzug aus Polyester (SCOTCHPAK® 1022) mit einem geeigneten Arztmesser aufgebracht, und die Lösungsmittel wurden kontinuierlich in 25 einem Trockenofen bei Temperaturen bis zu 80°C ungefähr 30 Minuten entfernt und so eine Medikament-enthaltende haftende Matrix mit einem Überzugsgewicht von 50 g/m² erhalten. Der getrocknete Matrixfilm wurde mit einer Verstärkungsfolie vom Polyestertyp (SCOTCHPAK® 1109) laminiert. Die einzelnen 30 Pflaster wurden aus den vollständigen Laminaten in den gewünschten Größen (z.B. 5 cm², 10 cm², 20 cm², 30 cm²) ausgestanzt und in Beuteln unter Stickstoff-Fluss verschlossen.

35 Die folgende Tabelle zeigt die Zusammensetzung in mg/20 cm² eines erfindungsgemäßen transdermalen therapeutischen Systems, das eine Kombination aus PSA vom Silikontyp enthält.

<u>Komponenten der Zusammensetzung</u>		<u>Menge (mg)</u>
Rotigotinbase		9,00
Polyvinylpyrrolidon		2,00
5	Silikon BIO-PSA® Q7-4301	44,47
	Silikon BIO-PSA® Q7-4201	44,46
Ascorbylpalmitat		0,02
DL-Alpha-Tocopherol		0,05
Natriummetabisulfit		0,0006
10	Überzugsgewicht der Matrix	50 g/m ²

Klinische Versuche

Das nach Ausführungsbeispiel 4 hergestellte Rotigotin-TDS wurde in placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten (zufallsgesteuerten) klinischen Untersuchungen an mehreren Zentren untersucht und umfaßte als dreiarmige Parallelgruppen aufweisende Studie 63 Patienten, die an mittleren bis sehr schweren idiopathischen Erkrankungen des Restless Leg Syndroms litten.

Das Durchschnittsalter der Patienten war 58,3 Jahre. Die Randomisierung in den drei Behandlungsgruppen im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Schwere früherer Erkrankungen war angemessen ausgeglichen.

Nach langsamer und vollständiger Beendigung der bisherigen Therapie mit L-Dopa und einer Therapiepause (washout) von 7 ± 4 Tagen wurden die Patienten mit Rotigotin-TDS behandelt.

Über die Behandlungsdauer von acht (8) Tagen wurden die Patienten aus einer Gruppe mit 5 cm² TDS und die Patienten aus einer weiteren Gruppe mit 10 cm² TDS behandelt. Vergleichsweise wurden die Patienten aus der Placebogruppe mit Placebo-TDS behandelt. Alle Gruppen erhielten jeweils 4 Pflaster als Kombination von Verum- und Placebopflastern. So erhielt die erste Gruppe eine Kombination aus zwei 2,5 cm²

-23-

Verum-Pflastern und zwei Placebopflaster und die zweite Gruppe vier 2,5 cm² Verum-Pflaster. Die Placebogruppe erhielt vier Placebopflaster. Ein 2,5 cm² TDS wies eine Rotigotinmenge von 1,125 mg auf. 5 cm² enthielten daher eine Rotigotinmenge von 2,25 mg, 10 cm² TDS eine solche von 4,5 mg. Innerhalb von 24 Std. wurden aus den jeweiligen vorgenannten wirkstoffhaltigen TDS ungefähr 50 % des Wirkstoffes (apparente Dosis) Rotigotin an den einzelnen Patienten abgegeben.

10

Es stellte sich heraus, daß eine wirksame Linderung der Symptome des Restless Leg Syndroms bei Patienten, die an dieser Krankheit leiden, bereits nach einer (1) Woche erreicht wurde. Die Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt keine anderen RLS-wirksamen Medikamente.

15

Als Ergebnis der präspezifizierten primären Wirksamkeit änderten sich die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Motorik nach dem allgemein akzeptierten International Restless Leg Syndrome Study Group (IRLSSG) Rating Scale zwischen dem Ausgangswert und der letzten Behandlungsauswertung (8. Tag).

20

Der IRLSSG mißt anhand von 10 Fragen die folgenden klinischen Parameter in den Restless-Leg Patienten und stuft sie ein.

25

1. Wie stark würden Sie im Großen und Ganzen die RLS-Beschwerden in Ihren Beinen oder Armen einschätzen?

30

- 0 = nicht vorhanden = keine Symptome
- 1 = leicht
- 2 = mäßig
- 3 = ziemlich
- 4 = sehr schwere Symptome

35

2. Wie stark würden Sie im Großen und Ganzen Ihren Drang einschätzen, sich wegen Ihrer RLS-Beschwerden bewegen zu

-24-

müssen?

0 = nicht vorhanden

1 = leicht

5 2 = mäßig

3 = ziemlich

4 = sehr

10 3. Wie sehr wurden Ihre RLS-Beschwerden in Armen und Beinen
im Großen und Ganzen durch Bewegung gelindert?

0 = es mußten keine RLS-Beschwerden gelindert werden

1 = vollständig oder fast vollständig

2 = mäßig

15 3 = ein wenig

4 = überhaupt nicht

20 4. Wie sehr wurde Ihr Schlaf durch Ihre RLS-Beschwerden
gestört?

0 = überhaupt nicht

1 = leicht

2 = mäßig

3 = ziemlich

25 4 = sehr

5. Wie müde oder schläfrig waren Sie tagsüber wegen Ihrer
RLS-Beschwerden?

30 0 = überhaupt nicht

1 = ein wenig

2 = mäßig

3 = ziemlich

4 = sehr

35

6. Wie stark waren Ihre RLS-Beschwerden insgesamt?

-25-

0 = nicht vorhanden

1 = leicht

2 = mäßig

3 = ziemlich

5 4 = sehr

7. Wie oft sind Ihre RLS-Beschwerden aufgetreten?

0 = überhaupt nicht

10 1 = von Zeit zu Zeit (das heißt, an 1 Tag in den letzten 7 Tagen)

2 = manchmal (das heißt, an 2 bis 3 Tagen in den letzten 7 Tagen)

15 3 = oft (das heißt, an 4 bis 5 Tagen in den letzten 7 Tagen)

4 = sehr oft (das heißt, an 6 bis 7 Tagen in den letzten 7 Tagen)

20 8. Wenn Sie RLS-Beschwerden hatten, wie stark waren diese durchschnittlich?

0 = nicht vorhanden

1 = leicht (das heißt, an weniger als 1 Stunde an einem 24-Studentag)

25 2 = mäßig (das heißt, an 1 bis 3 Stunden an einem 24-Studentag)

3 = ziemlich (das heißt, an 3 bis 8 Stunden an einem 24-Studentag)

30 4 = sehr (das heißt, an 8 Stunden oder mehr an einem 24-Studentag)

9. Wie sehr haben sich im Großen und Ganzen Ihre RLS-Beschwerden auf Ihre Fähigkeit ausgewirkt, Ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen, z.B. ein zufriedienstellendes Familien-, Privat-, Schul- oder Arbeitsleben zu führen?

35

-26-

- 0 = überhaupt nicht
1 = leicht
2 = mäßig
3 = ziemlich
5 4 = sehr

10. Wie stark haben Ihre RLS-Beschwerden Ihre Stimmung beeinträchtigt, waren Sie z.B. wütend, niedergeschlagen, traurig, ängstlich oder gereizt?

10

- 0 = überhaupt nicht
1 = leicht
2 = mäßig
3 = ziemlich
15 4 = sehr

Die IRLSSG-Gesamtbewertung wird aus den einzelnen Werten wie folgt bestimmt:

20 Zunächst wird ein Ausgangswert für jeden an der Studie teilnehmenden Patienten bestimmt. Und zwar werden die einzelnen Parameterwerte des IRLSSG am Tag 0, d.h. vor der Behandlung addiert. Die IRLSSG-Werte im Behandlungsverlauf werden dann mit diesem Ausgangswert verglichen und Änderungen
25 im Verhältnis zum Ausgangswert werden registriert.

Schließlich wird die durchschnittliche Verbesserung des IRLSSG am Tag 8 im Verhältnis zum Ausgangswert bestimmt, indem der Durchschnitt von allen Versuchspersonen genommen wird. Der resultierende Wert wird als FAS- (vollständiger
30 Analysesatz) randomisierte durchschnittliche Änderung vom Ausgangswert der IRLSSG Gesamtbewertung bezeichnet. Der Ausdruck "randomisiert" weist auf die Tatsache hin, daß die Patienten hinsichtlich der unterschiedlichen vorbestimmten Dosierungen im Voraus doppelblind randomisiert wurden.

35

Von Patienten, die an der Krankheit des Restless Leg Syndroms leiden, ist bekannt, daß sie eine verhältnismäßig starke

-27-

Placebowirkung erfahren, d.h. sogar bei einer Placebo-Behandlung verbessern sich gewissermaßen die IRLSSG-Werte der Restless Leg-Patienten. Es ist daher wichtig, jede Wirkung der Medikamenten-Behandlung mit der Bewertung der IRLSSG Verbesserung, die bei einer Placebobehandlung über einen gleichen Zeitraum erreicht wird, zu vergleichen. Die endgültige Beurteilung der Verbesserung erfolgt daher im Verhältnis zur Wirkung einer Placebobehandlung über den gleichen Zeitraum.

Ergebnisse

Es trat eine signifikante, Dosis-abhängige Verbesserung der IRLSSG-Werte zwischen dem Ausgangswert und 8 Tagen nach dem Aufbringen eines erfindungsgemäßen TDS auf. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte insbesondere die Gruppe, die mit einem eine Rotigotinmenge von 4,5 mg (apparente Dosis 2,25 mg) aufweisenden TDS behandelt wurde, therapeutisch besonders günstige IRLSSG-Werte. Dieses Ergebnis kann der folgenden Tabelle entnommen werden.

Größe des Pflasters (TDS)	Rotigotinmenge	Reduktion des durchschnittlichen IRLSSG-Wertes gegenüber der Placebo-Behandlung am 8. Tag	p (einseitig)
5 cm ²	2,25 mg	3.6	0.09
10 cm ²	4,5 mg	6.3	0.04

Der Wert, der als "p" in der obigen Tabelle angezeigt ist, stellt den einseitigen p-Wert dar, der durch statistische Beurteilung der Versuchsdaten erhalten wurde.

Am Ende der achttägigen Behandlung berichteten beide Patientengruppen, daß nahezu alle subjektiven Symptome wie Kribbeln, Krämpfe, Schmerzen in den Beinen, die Ruhelosigkeit

-28-

der Beine während der Nacht, die Ein- und Durchschlafstörungen nicht mehr vorhanden oder auf ein tolerables Minimum reduziert waren, so daß ihre tägliche Lebensqualität nicht mehr negativ beeinflußt war.

5

Die Patienten berichteten weiterhin, daß bei ihnen in Abhängigkeit der verabreichten Dosis des Wirkstoffes Rotigotin nur eine sehr schwache oder gar keine Tagesmüdigkeit, keine Übelkeit, Schwindel, Erbrechen oder

10

Schlaflosigkeit etc. ausgelöst wurden.

Rotigotin wurde, wenn unter Verwendung des erfindungsgemäßen TDS verabreicht, im allgemeinen gut vertragen.

15

Hautreaktionen an der Auftragsstelle waren im allgemeinen sehr schwach.

Schlußfolgerungen

20

Die obigen Ergebnisse zeigen zum ersten Mal in einer doppelblinden placebokontrollierten Studie, daß ein Dopamin-Agonist (Rotigotin), der transdermal einmal täglich verabreicht wurde, bei Patienten mit Restless Legs Syndrom in mittleren bis schweren Stadien eine deutliche klinische

25

Verbesserung zeigt und gut toleriert wird. Besonders bei Patienten, bei denen die RLS-Symptome verstärkt tagsüber auftraten, war ein Vorteil dieser Medikation festzustellen.

Ein solches Ergebnis konnte mit oral verabreichten

30

Medikamenten bei Monotherapie bisher nicht erreicht werden, wobei eine Verbesserung des IRLSSG-Wertes von 2 im Vergleich zum Placebo schon als Erfolg angesehen werden kann. Eine Verbesserung von über 3 bzw. 6 oder mehr Einheiten bedeutet daher einen noch größeren therapeutischen Fortschritt und ist

35

daher erfindungsgemäß bevorzugt.

Langzeituntersuchung

Unter Beibehaltung des vorgenannten klinischen Untersuchungsmodells wurde eine Langzeituntersuchung über
5 vier (4) Monate bzw. 120 Tage durchgeführt.

Es wurden wieder nach dem Ausführungsbeispiel 4 hergestellte Rotigotin-TDS verwendet.

10 Die Untersuchung wurde placebokontrolliert, doppelblind und randomisiert (zufallsgesteuert) als dreiarmlige Parallel-Gruppen aufweisende Studie mit zwölf (12) Patienten, die an mittleren bis sehr schweren idiopathischen Erkrankungen des Restless Leg Syndroms litten, durchgeführt.

15 Das Durchschnittsalter der Patienten war 60 Jahre. Die Randomisierung in den drei Behandlungsgruppen im Hinblick auf Geschlecht, Alter und Schwere früherer Erkrankungen war angemessen ausgeglichen.

20 Nach langsamer und vollständiger Beendigung der bisherigen Therapie mit L-Dopa und einer Therapiepause (washout) von 8 ± 4 Tagen wurden die Patienten mit Rotigotin-TDS behandelt.

25 Über die Behandlungsdauer von vier (4) Monaten wurden die Patienten aus einer Gruppe mit 5 cm² TDS, die Patienten aus einer anderen Gruppe mit 10 cm² TDS und vergleichsweise die Patienten aus der Placebogruppe mit Placebo-TDS behandelt. 5 cm² TDS wiesen eine Rotigotinmenge von 2,25 mg, 10 cm² TDS
30 eine solche von 4,5 mg auf. Innerhalb von 24 Std. wurden aus den jeweiligen vorgenannten wirkstoffhaltigen TDS 50 % des Wirkstoffes (apparente Dosis) Rotigotin an den einzelnen Patienten abgegeben.

35 Es stellte sich heraus, daß eine wirksame Linderung der Symptome des Restless Leg Syndroms bei Patienten, die an dieser Krankheit leiden, bereits nach einer (1) Woche

-30-

erreicht wurde. Die Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt keine anderen RLS-wirksamen Medikamente.

Als Ergebnis der präspezifizierten primären Wirksamkeit änderten sich die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Motorik nach dem allgemein akzeptierten International Restless Leg Syndrome Study Group (IRLSSG) Rating Scale zwischen dem Ausgangswert und der letzten Behandlungsauswertung (120. Tag).

Der IRLSSG mißt - wie oben beschrieben - anhand von 10 Fragen die klinischen Parameter in den Restless-Leg Patienten und stuft sie ein.

Ergebnisse

Es trat eine signifikante, Dosis-abhängige Verbesserung der IRLSSG-Werte zwischen dem Ausgangswert und 120 Tagen nach dem Aufbringen eines erfindungsgemäßen TDS auf. Im Vergleich zur Placebogruppe zeigte insbesondere die Gruppe, die mit einem eine Rotigotinmenge von 4,5 mg (apparente Dosis 2,25 mg) aufweisenden TDS behandelt wurde, therapeutisch besonders günstige IRLSSG-Werte.

Am Ende der 120-tägigen Behandlung berichteten beide Patientengruppen, daß alle subjektiven Symptome, die Ein- und Durchschlafstörungen nicht mehr vorhanden oder auf ein Minimum reduziert waren, so daß ihre tägliche Lebensqualität nicht mehr negativ beeinflusst war. Eine Augmentation war nicht signifikant. Die IRLSSG-Werte betrugen in der Gruppe, die mit einem TDS mit 2,25 mg Rotigotinmenge behandelt wurden 12,8, in derjenigen, die mit einem TDS mit 4,5 mg Rotigotinmenge behandelt wurden 15,7.

Die Patienten berichteten weiterhin, daß bei ihnen in Abhängigkeit der verabreichten Dosis des Wirkstoffes Rotigotin über die Behandlungsdauer nur eine sehr schwache

-31-

oder gar keine Tagesmüdigkeit, keine Übelkeit, Schwindel, Erbrechen oder Schlaflosigkeit etc. ausgelöst wurden.

Rotigotin wurde, wenn unter Verwendung des erfindungsgemäßen
5 TDS verabreicht, im allgemeinen gut vertragen.

Hautreaktionen an der Auftragsstelle waren im allgemeinen sehr schwach. Wo erforderlich, wurde an einer anderen Stelle der Haut ein TDS aufgetragen. Die frühere Applikationsstelle
10 erholte sich rasch und konnte für eine weitere Behandlung herangezogen werden.

Schlußfolgerungen

15 Die obigen Ergebnisse zeigen zum ersten Mal in einer doppelblinden placebokontrollierten Langzeit-Studie, daß ein Dopamin-Agonist (Rotigotin), der transdermal einmal täglich verabreicht wurde, eine relevante klinische Verbesserung bewirkt bei guter Tolerierung und Sicherheit bei Patienten
20 mit der Krankheit des Restless Leg Syndroms im mittleren und schweren Stadium.

Ein solches Ergebnis konnte mit oral verabreichten Medikamenten bei Monotherapie bisher nicht erreicht werden,
25 wobei eine Verbesserung des IRLSSG-Wertes von 2 im Vergleich zum Placebo schon als Erfolg angesehen werden kann. Eine Verbesserung von 10 oder mehr Einheiten bedeutet daher einen noch größeren therapeutischen Fortschritt und ist daher erfindungsgemäß bevorzugt.

30 Insbesondere zeigt die Studie die Effektivität der erfindungsgemäßen Darreichungsform zur Linderung der Krankheit bei RLS-Patienten, bei denen eine Steigerung der RLS-Beschwerden aufgrund früherer, anderer Medikation zu
35 beobachten war.

Patentansprüche

1. Verwendung von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol zur Herstellung eines
5 Arzneimittels zur transepikutanen Behandlung des
 Restless Leg Syndroms.
2. Verwendung von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol zur Herstellung eines
10 transdermalen therapeutischen Systems (TDS).
3. Verwendung nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch
 gekennzeichnet, daß das Arzneimittel geeignet ist, 0,5
 bis 10 mg des Wirkstoffes pro Tag zu applizieren.
15
4. Transdermales therapeutisches System enthaltend eine
 gegenüber den Inhaltsstoffen der Matrix inerte
 Rückschicht, eine (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol enthaltende,
20 selbstklebende Matrixschicht und eine vor Gebrauch zu
 entfernende Schutzfolie, dadurch gekennzeichnet, daß die
 Matrixschicht
 - a) als Basis einen nicht-wäßrigen Polymerkleber auf
25 Acrylat- bzw. Silikonbasis enthält,
 - b) eine Löslichkeit für die freie Base (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol von ≥ 5 % (g/g) besitzt, und
30
 - c) die freie Base (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol in einer
 wirksamen Menge enthält.
- 35 5. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 4,
 dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix $< 0,5$ % (g/g)
 anorganische Silikatpartikel enthält.

-33-

6. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix < 0,05 % (g/g) anorganische Silikatpartikel enthält.
- 5 7. Transdermales System nach Anspruch 4, in dem der Polymerkleber auf Acrylatbasis wenigstens zwei der folgenden Monomere enthält:
- 10 Acrylsäure, Acrylamid, Hexylacrylat, 2-Ethylhexylacrylat, Hydroxyethylacrylat, Octylacrylat, Butylacrylat, Methylacrylat, Glycidylacrylat, Methacrylatsäure, Methacrylamid, Hexylmethacrylat, 2-Ethylhexylmethacrylat, Octylmethacrylat,
- 15 Methylmethacrylat, Glycidylmethacrylat, Vinylacetat oder Vinylpyrrolidon.
8. Transdermales System nach Anspruch 4, in welchem der Polymerkleber auf Silikonbasis Zusatzstoffe zur
- 20 Verbesserung der Löslichkeit von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol in Form von hydrophilen Polymeren oder Glycerin oder Glycerinderivaten enthält.
- 25 9. Transdermales System nach Anspruch 7 oder 8, in welchem (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol in dem Polymerkleber auf Acrylatbasis in einer Konzentration von 10 bis 35 % [g/g] oder in dem Polymerkleber auf Silikonbasis in
- 30 einer Konzentration von 5 bis 40 % [g/g] enthalten ist.
10. Transdermales System nach Anspruch 9, das Substanzen enthält, die die Permeation von (-)-5,6,7,8-Tetrahydro-6-[propyl[2-(2-thienyl)ethyl]amino]-1-naphtol in die
- 35 menschliche Haut verbessern.

-34-

11. Transdermales System nach Anspruch 10, in dem die permeationsfördernde Substanz aus der Gruppe der Fettalkohole, Fettsäuren, Fettsäureester, Fettsäureamide, Glycerin oder seinen Derivaten, N-Methylpyrrolidon, Terpenen oder Terpenderivaten ausgewählt ist.
12. Transdermales System nach Anspruch 11, in welcher die permeationsfördernde Substanz Ölsäure oder Oleylalkohol ist.
13. Transdermales System nach Anspruch 8, in welchem das hydrophile Polymer Polyvinylpyrrolidon, ein Copolymer von Vinylpyrrolidon und Vinylacetat, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol oder ein Copolymer von Ethylen und Vinylacetat ist.
14. Transdermales System nach Anspruch 13, in dem das hydrophile Polymer lösliches Polyvinylpyrrolidon ist und in einer Konzentration von 1,5-5 % (g/g) in der wirkstoffhaltigen Matrixschicht enthalten ist.
15. Transdermales System nach Anspruch 4, in welchem die Matrix inerte Füllstoffe zur Verbesserung der Kohäsion enthält.
16. Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems auf Silikonbasis mit einer Oberfläche von 5 bis 20 cm² und enthaltend 0,1 bis 3,15 mg/cm² Rotigotin als aktiven Bestandteil zur Herstellung eines Anti-Restless Leg Syndrom Medikaments, das bei einem humanen Restless Leg Syndrom-Patienten gegenüber einer Placebobehandlung gemäß dem International Restless Leg Syndrome Study Group Rating Scale (IRLSSG) eine Verbesserung von 2 Einheiten oder mehr nach mindestens achttägigem Auftragen bewirkt.

17. Verfahren zur Behandlung des Restless Leg Syndroms durch Auftragen eines transdermalen therapeutischen Systems mit einer Oberfläche von 5 bis 20 cm² und enthaltend 0,1 bis 3,15 mg/cm² Rotigotin als aktiven Bestandteil auf
5 einen Patienten, der an dieser Krankheit leidet, das gegenüber einer Placebobehandlung gemäß dem Restless Leg Syndrome Study Group Rating Scale zu einer Verbesserung des Zustands des Patienten von ungefähr 2 Einheiten oder mehr nach der Verabreichung über einen Zeitraum von 8
10 Tagen führt.
18. Transdermales therapeutisches System zur Behandlung des Restless Leg Syndroms, das eine Größe von 5 bis 20 cm² aufweist und 0,4 bis 0,5 mg/cm² Rotigotin als aktiven
15 Bestandteil in seiner Matrix enthält, die hauptsächlich eine Mischung aus mindestens zwei gegenüber Amin beständigen Silikonhaftmitteln umfaßt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/EP 03/04685

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/381 A61K31/045

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>FREEMAN ALAN ET AL: "Ropinirole for restless legs syndrome (RLS): An Open-Label and Double-Blind Placebo-Controlled Study." NEUROLOGY, vol. 56, no. 8 Supplement 3, 24 April 2001 (2001-04-24), page A5 XP008020183 53rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology; Philadelphia, PA, USA; May 05-11, 2001 ISSN: 0028-3878 * Background, Conclusions *</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-18



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 August 2003

Date of mailing of the international search report

13/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beranová, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/04685

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>ZUCCONI M ET AL: "Effectiveness of the D2-agonist cabergoline as single-drug therapy for Restless Legs Syndrome: Clinical and actigraphic evaluation." SLEEP (ROCHESTER), vol. 24, no. Abstract Supplement, 15 April 2001 (2001-04-15), page A19 XP008020184</p> <p>15th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies; Chicago, Illinois, USA; June 05-10, 2001</p> <p>ISSN: 0161-8105</p> <p>* Introduction, Conclusions *</p>	1-18
Y	<p>HUNDEMER H ET AL: "The safety of pergolide in the treatment of restless legs syndrome RLS: Results of a randomized long-term multicenter trial of pergolide in the treatment of RLS." SLEEP (ROCHESTER), vol. 24, no. Abstract Supplement, 15 April 2001 (2001-04-15), page A17 XP008020186</p> <p>15th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies; Chicago, Illinois, USA; June 05-10, 2001</p> <p>ISSN: 0161-8105</p> <p>* Introduction, Conclusions *</p>	1-18
Y	<p>SILBER M H ET AL: "Pramipexole in the management of restless legs syndrome: An extended study." SLEEP (ROCHESTER), vol. 24, no. Abstract Supplement, 15 April 2001 (2001-04-15), page A18 XP008020185</p> <p>15th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies; Chicago, Illinois, USA; June 05-10, 2001</p> <p>ISSN: 0161-8105</p> <p>* Introduction, Results *</p>	1-18
Y	<p>METMAN LEO VERHAGEN ET AL: "Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease." CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY, vol. 24, no. 3, May 2001 (2001-05), pages 163-169, XP008020182</p> <p>ISSN: 0362-5664</p> <p>page 164, left-hand column, paragraph 2</p>	1-18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ir nales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04685

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/381 A61K31/045

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>FREEMAN ALAN ET AL: "Ropinirole for restless legs syndrome (RLS): An Open-Label and Double-Blind Placebo-Controlled Study." NEUROLOGY, Bd. 56, Nr. 8 Supplement 3, 24. April 2001 (2001-04-24), Seite A5 XP008020183 53rd Annual Meeting of the American Academy of Neurology; Philadelphia, PA, USA; May 05-11, 2001 ISSN: 0028-3878 * Background, Conclusions *</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-18



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. August 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beranová, P

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>ZUCCONI M ET AL: "Effectiveness of the D2-agonist cabergoline as single-drug therapy for Restless Legs Syndrome: Clinical and actigraphic evaluation." SLEEP (ROCHESTER), Bd. 24, Nr. Abstract Supplement, 15. April 2001 (2001-04-15), Seite A19 XP008020184</p> <p>15th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies;Chicago, Illinois, USA; June 05-10, 2001</p> <p>ISSN: 0161-8105</p> <p>* Introduction, Conclusions *</p> <p>---</p>	1-18
Y	<p>HUNDEMER H ET AL: "The safety of pergolide in the treatment of restless legs syndrome RLS: Results of a randomized long-term multicenter trial of pergolide in the treatment of RLS." SLEEP (ROCHESTER), Bd. 24, Nr. Abstract Supplement, 15. April 2001 (2001-04-15), Seite A17 XP008020186</p> <p>15th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies;Chicago, Illinois, USA; June 05-10, 2001</p> <p>ISSN: 0161-8105</p> <p>* Introduction, Conclusions *</p> <p>---</p>	1-18
Y	<p>SILBER M H ET AL: "Pramipexole in the management of restless legs syndrome: An extended study." SLEEP (ROCHESTER), Bd. 24, Nr. Abstract Supplement, 15. April 2001 (2001-04-15), Seite A18 XP008020185</p> <p>15th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies;Chicago, Illinois, USA; June 05-10, 2001</p> <p>ISSN: 0161-8105</p> <p>* Introduction, Results *</p> <p>---</p>	1-18
Y	<p>METMAN LEO VERHAGEN ET AL: "Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease." CLINICAL NEUROPHARMACOLOGY, Bd. 24, Nr. 3, Mai 2001 (2001-05), Seiten 163-169, XP008020182</p> <p>ISSN: 0362-5664</p> <p>Seite 164, linke Spalte, Absatz 2</p> <p>-----</p>	1-18